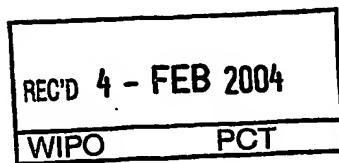


BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 27 472.3

Anmeldetag: 18. Juni 2003

Anmelder/Inhaber: Morphochem AG
Aktiengesellschaft für kombinatorische Chemie,
München/DE

Bezeichnung: Neue Makrocyclen zur Behandlung von
Krebserkrankungen

IPC: C 07 D, C 07 G, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 5. Dezember 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Ebert

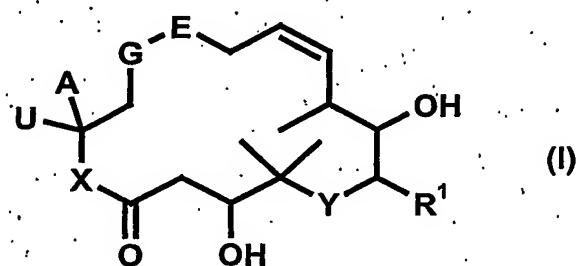


Neue Makrocyclen zur Behandlung von Krebserkrankungen

Epothilone (DE 4138042) sind Naturstoffe mit außerordentlicher biologischer Wirkung, z.B. als 5 Mitosehemmer, Mikrotubuli-modifizierende Agenzien, Cytotoxica oder Fungizide. Insbesondere verfügen sie über Paclitaxel-ähnliche Eigenschaften und übertreffen Paclitaxel (Taxol®) in einigen Tests noch an Aktivität. Einige Derivate befinden sich derzeit in klinischen 10 Studien zur Behandlung von Krebsleiden (Nicolaou et al. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 2014-2045; Flörsheimer et al. Expert Opin. Ther. Patents 2001, 11, 951-968).

Ziel der vorliegenden Erfindung war es, neue 15 Epothilonartige Derivate bereitzustellen, die ein besseres Profil bezüglich ihres präklinischen und klinischen Entwicklungspotentials aufweisen.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der 20 allgemeinen Formel (I):

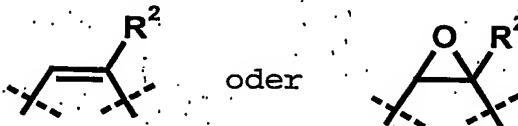


worin

25 A ein C₁-C₄-Alkyl- oder ein C₁-C₄-Heteroalkylrest ist,

U ein gegebenenfalls substituierter Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist,

G-E aus folgenden Gruppen ausgewählt ist,



wobei R² ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄ Alkylgruppe
5 ist,

R¹ eine C₁-C₄-Alkyl- oder eine C₃-C₄-Cycloalkylgruppe ist,

X ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NR³ ist,
10 wobei R³ ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-,
Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-,
Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocyclo-
alkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist und

15 Y ein Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel CO, SO
oder SO₂ ist,

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat
oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung
0 derselben.

Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte,
geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die
1 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 12 Koh-
25 lenstoffatome, besonders bevorzugt 1 bis 6
Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-, Ethyl-,
Propyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, tert-Butyl-, n-Hexyl-,
2,2-Dimethylbutyl- oder n-Octyl-Gruppe.

30 Die Ausdrücke Alkenyl und Alkinyl beziehen sich auf
zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder

verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen, die 2 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, z. B. die Ethenyl-, Allyl-, Acetylenyl-, Propargyl-, 5 Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe. Bevorzugt weisen Alkenylgruppen eine oder zwei (besonders bevorzugt eine) Doppelbindungen bzw. Alkinylgruppen eine oder zwei (besonders bevorzugt eine) Dreifachbindungen auf.

10 Des weiteren beziehen sich die Begriffe Alkyl, Alkenyl und Alkinyl auf Gruppen, bei der ein oder mehrere Wasserstoffatome durch ein Halogenatom (bevorzugt F oder Cl) ersetzt sind wie z. B. die 2,2,2-Trichlorethyl-, oder die Trifluormethylgruppe.

15

Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-, eine Alkenyl- oder eine Alkinyl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor-, Bor-, Selen-,

20 Silizium- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff). Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäure oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete Gruppe wie z. B. Acyl, Acylalkyl, Alkoxycarbonyl, 25 Acyloxy, Acyloxyalkyl, Carboxyalkylamid oder Alkoxy carbonyloxy.

Beispiele für Heteroalkylgruppen sind Gruppen der Formeln R^a-O-Y^a- , R^a-S-Y^a- , $R^a-N(R^b)-Y^a-$, R^a-CO-Y^a- , $R^a-O-CO-Y^a-$, $30 R^a-CO-O-Y^a-$, $R^a-CO-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-Y^a-$, $R^a-O-CO-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-N(R^c)-Y^a-$, $R^a-O-CO-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-C(=NR^d)-N(R^c)-Y^a-$, R^a-CS-Y^a- , $R^a-O-CS-Y^a-$, $R^a-CS-O-Y^a-$, $R^a-CS-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-Y^a-$,

R^a -O-CS-N(R^b)- Y^a -, R^a -N(R^b)-CS-O- Y^a -, R^a -N(R^b)-CS-N(R^c)- Y^a -,
 R^a -O-CS-O- Y^a -, R^a -S-CO- Y^a -, R^a -CO-S- Y^a -, R^a -S-CO-N(R^b)- Y^a -,
 R^a -N(R^b)-CO-S- Y^a -, R^a -S-CO-O- Y^a -, R^a -O-CO-S- Y^a -,
 R^a -S-CO-S- Y^a -, R^a -S-CS- Y^a -, R^a -CS-S- Y^a -, R^a -S-CS-N(R^b)- Y^a -,
5 R^a -N(R^b)-CS-S- Y^a -, R^a -S-CS-O- Y^a -, R^a -O-CS-S- Y^a -, wobei R^a
ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_6 -Alkyl-, eine C_2 - C_6 -Alkenyl-
oder eine C_2 - C_6 -Alkinylgruppe; R^b ein Wasserstoffatom,
eine C_1 - C_6 -Alkyl-, eine C_2 - C_6 -Alkenyl- oder eine C_2 - C_6 -
Alkinylgruppe; R^c ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_6 -Alkyl-,
10 eine C_2 - C_6 -Alkenyl- oder eine C_2 - C_6 -Alkinylgruppe; R^d ein
Wasserstoffatom, eine C_1 - C_6 -Alkyl-, eine C_2 - C_6 -Alkenyl-
oder eine C_2 - C_6 -Alkinylgruppe und Y^a eine direkte Bindung,
eine C_1 - C_6 -Alkylen-, eine C_2 - C_6 -Alkenylen- oder eine C_2 - C_6 -
Alkinylengruppe ist, wobei jede Heteroalkylgruppe
15 mindestens ein Kohlenstoffatom enthält und ein oder
mehrere Wasserstoffatome durch Fluor- oder Chloratome
ersetzt sein können. Konkrete Beispiele für
Heteroalkylgruppen sind Methoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy,
n-Propyloxy, iso-Propyloxy, tert-Butyloxy, Methoxymethyl,
20 Ethoxymethyl, Methoxyethyl, Methylamino, Ethylamino,
Dimethylamino, Diethylamino, iso-Propylethylamino,
Methyl-aminomethyl, Ethylaminomethyl, Di-iso-
Propylaminoethyl, Enolether, Dimethylaminomethyl,
Dimethylaminoethyl, Acetyl, Propionyl, Butyryloxy,
25 Acetyloxy, Methoxycarbonyl, Ethoxy-carbonyl, N-Ethyl-N-
Methylcarbamoyl oder N-Methylcarbamoyl. Weitere Beispiele
für Heteroalkylgruppen sind Nitril-, Isonitril, Cyanat-,
Thiocyanat-, Isocyanat-, Isothiocyanat und Alkylnitril-
gruppen.

30

Der Ausdruck Cycloalkyl bezieht sich auf eine gesättigte
oder teilweise ungesättigte (z. B. Cycloalkenyl)
cyclische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe (bevorzugt

1 oder 2) aufweist, die ein Gerüst bilden, welches 3 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Kohlenstoffatome enthält. Der Ausdruck Cycloalkyl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen 5 ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind also z. B. cyclische Ketone wie z. B. Cyclohexanon, 2-Cyclohexenon oder Cyclopentanon. Weitere konkrete Beispiele für Cycloalkylgruppen sind die 10 Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Spiro[4,5]decanyl-, Norbornyl-, Cyclohexyl-, Cyclopentenyl-, Cyclohexadienyl-, Decalinyl-, Cubanyl-, Bicyclo[4.3.0]nonyl-, Tetralin-, Cyclopentylcyclohexyl-, Fluorcyclohexyl- oder die Cyclohex-2-enyl-Gruppe.

15 Der Ausdruck Heterocycloalkyl bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Ring-Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, 20 Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind. Bevorzugt besitzt eine Heterocycloalkylgruppe 1 oder 2 Ringe mit 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringatomen. Der Ausdruck Heterocycloalkyl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei 25 denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind die Piperidyl-, Morpholinyl-, Urotropinyl-, Pyrrolidinyl-, Tetrahydrothiophenyl-, Tetrahydropyran-, Tetrahydro-30 furyl-, Oxacyclopropyl-, Azacyclopropyl- oder 2-Pyrazolinyl-Gruppe sowie Lactame, Lactone, cyclische Imide und cyclische Anhydride.

Der Ausdruck Alkylcycloalkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Cycloalkyl- wie auch Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppen enthalten, z. B. Alkylcycloalkyl-, Alkylcycloalkenyl-, 5 Alkenylcycloalkyl- und Alkinylcycloalkylgruppen. Bevorzugt enthält eine Alkylcycloalkylgruppe eine Cycloalkylgruppe, die einen oder zwei Ringsysteme aufweist, die ein Gerüst bilden, welches 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Kohlenstoffatome enthält und eine oder zwei 10 Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen.

Der Ausdruck Heteroalkylcycloalkyl bezieht sich auf Alkylcycloalkylgruppen, wie oben definiert, in der ein 15 oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind. Bevorzugt besitzt eine Heteroalkylcycloalkylgruppe 1 oder 2 Ringsysteme mit 20 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringatomen und eine oder zwei Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder Heteroalkylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele derartiger Gruppen sind Alkylheterocycloalkyl, 25 Alkylheterocycloalkenyl, Alkenyl-heterocycloalkyl, Alkinylheterocycloalkyl, Heteroalkyl-cycloalkyl, Heteroalkylheterocycloalkyl und Heteroalkyl-heterocycloalkenyl, wobei die cyclischen Gruppen gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind.

30

Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, und durch ein Gerüst gebildet wird, das 6 bis 14 Kohlen-

stoffatome, vorzugsweise 6 bis 10 (insbesondere 6) Kohlenstoffatome enthält. Der Ausdruck Aryl (bzw. Ar) bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder 5 Jodatome oder OH, SH, NH₂, oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind die Phenyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, 2-Fluorphenyl, Anilinyl-, 3-Nitrophenyl oder 4-Hydroxyphenyl-Gruppe.

10 Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, und durch ein Gerüst gebildet wird, das 5 bis 14 Ringatome, vorzugsweise 5 bis 10 (insbesondere 5 oder 6) Ringatome enthält und ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) 15 Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefel-Ringatome (bevorzugt O, S oder N) enthält. Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH₂, oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind 4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-20 Phenylpyrrolyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Isoxazolyl-, Indazolyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Pyridazinyl-, Chinolinyl-, Purinyl-, Carbazolyl-, Acridinyl-, Pyrimidyl-, 2,3'-Bifuryl-, 25 3-Pyrazolyl- und Isochinolinyl-Gruppen.

Der Ausdruck Aralkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und/oder Cycloalkylgruppen 30 enthalten, wie z. B. Arylalkyl-, Arylalkenyl-, Arylalkinyl-, Arylcycloalkyl-, Arylcycloalkenyl-, Alkylaryl-cycloalkyl- und Alkylarylcycloalkenylgruppen. Konkrete Beispiele für Aralkyle sind Toluol, Xylol, Mesitylen,

Styrol, Benzylchlorid, o-Fluortoluol, 1H-Inden, Tetralin, Dihydronaphthaline, Indanon, Phenylcyclopentyl, Cumol, Cyclo-hexylphenyl, Fluoren und Indan. Bevorzugt enthält eine Aralkylgruppe ein oder zwei aromatische Ringsysteme (1 oder 2 Ringe) mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen und ein oder zwei Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen.

10 Der Ausdruck Heteroaralkyl bezieht sich auf eine Aralkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor-, Bor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind, d. h. auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl- und/oder Heterocycloalkylgruppen enthalten. Bevorzugt enthält eine Heteroaralkylgruppe ein oder zwei aromatische Ringsysteme (1 oder 2 Ringe) mit 5 oder 6 bis 10 Kohlenstoffatomen und ein oder zwei Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen, wobei 1, 2, 3 oder 4 dieser Kohlenstoffatome durch Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ersetzt sind.

Beispiele sind Arylheteroalkyl-, Arylheterocycloalkyl-, Arylheterocycloalkenyl-, Arylalkylheterocycloalkyl-, Arylalkenylheterocycloalkyl-, Arylalkinylheterocycloalkyl-, Arylalkylheterocycloalkenyl-, Heteroarylalkyl-, Heteroarylalkenyl-, Heteroarylalkinyl-, Heteroarylalkyl-, Heteroarylcycloalkyl-, Heteroarylcycloalkenyl-,

Heteroarylheterocycloalkyl-, Heteroarylheterocycloalkenyl-, Heteroarylalkylcycloalkyl-, Heteroarylalkylheterocycloalkenyl-, Heteroarylheteroalkylcycloalkyl-, Heteroarylalkylheterocycloalkyl- und Heteroarylheteroalkylheterocycloalkyl-Gruppen, wobei die cyclischen Gruppen gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind. Konkrete Beispiele sind die Tetrahydroisochinolinyl-, Benzoyl-, 2- oder 3-Ethyl-indolyl-, 4-Methylpyridino-, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl-, 4-Ethoxyphenyl-, 2-, 3- oder 4-Carboxyphenylalkylgruppe.

Die Ausdrücke Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl und Heteroaralkyl beziehen sich auch auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome solcher Gruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind.

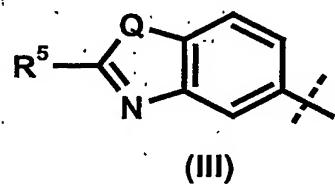
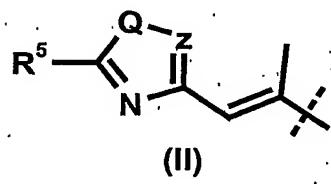
Der Ausdruck "gegebenenfalls substituiert" bezieht sich auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Dieser Ausdruck bezieht sich weiterhin auf Gruppen, die mit unsubstituierten C₁-C₆ Alkyl-, C₂-C₆ Alkenyl-, C₂-C₆ Alkinyl-, C₁-C₆ Heteroalkyl-, C₃-C₁₀ Cycloalkyl-, C₂-C₉ Heterocycloalkyl-, C₆-C₁₀ Aryl-, C₁-C₉ Heteroaryl-, C₇-C₁₂ Aralkyl- oder C₂-C₁₁ Heteroaralkyl-Gruppen substituiert sind.

Verbindungen der Formel (I) können aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere,

als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle cis/trans-Isomeren der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie Gemische davon umfasst. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel (I) umfasst.

10 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei U eine Gruppe der Formel $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHR}^4$ oder $-\text{CH}=\text{CHR}^4$ ist, wobei R^4 ein gegebenenfalls substituierter Heteroaryl- oder Heteroarylalkylrest ist.

15 Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei U die allgemeine Formel (II) oder (III) aufweist:



20 wobei Q ein Schwefelatom, ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NR^6 ist, wobei R^6 ein Wasserstoffatom, eine $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylgruppe oder eine $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Heteroalkylgruppe ist, z ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist und R^5 eine Gruppe der Formel OR^7 oder NHR^7 , eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder eine Heteroalkylgruppe (bevorzugt eine Gruppe der Formel CH_2OR^7 oder CH_2NHR^7) ist, wobei R^7 ein Wasserstoffatom, eine $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylgruppe oder eine $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Heteroalkylgruppe (bevorzugt ein Wasserstoffatom) ist.

25 Besonders bevorzugt ist z eine CH-Gruppe.

Wiederum bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei Q ein Schwefelatom oder ein Sauerstoffatom ist.

5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei R⁵ eine Gruppe der Formel CH₃, CH₂OH oder CH₂NH₂ ist.

Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei X ein Sauerstoffatom oder eine NH-Gruppe ist.

10 Wiederum bevorzugt ist R¹ eine Methyl oder eine Ethylgruppe; besonders bevorzugt eine Methylgruppe.

Weiter bevorzugt ist A eine Gruppe der Formel CH₃, CF₃ oder COOH.

15 Des weiteren bevorzugt ist R² eine Gruppe der Formel CH₃ oder CF₃.

Wiederum bevorzugt ist Y eine C=O Gruppe.

20 Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Salze (oder Mischsalze) von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder Salze von organischen Säuren wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Essigsäure, Tri-fluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Salicylsäure. Verbindungen der Formel (I) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert 25 sein. Die Hydratisierung kann z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der hygroskopischen Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der Formel (I) auftreten. Wenn die Verbindungen der Formel (I)

asymmetrische C-Atome enthalten, können sie entweder als achirale Verbindungen, Diastereomeren-Gemische, Gemische von Enantiomeren oder als optisch reine Verbindungen vorliegen. Des weiteren sind von der vorliegenden 5. Erfindung auch alle cis/trans-Isomeren der vorliegenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie Gemische davon umfasst.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der 10 vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine Verbindung der Formel (I) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien.

Die Pro-Drugs (siehe z. B. R. B. Silverman, Medizinische 15 Chemie, VCH Weinheim, 1995, Kapitel 8, S. 361ff), die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, bestehen aus einer Verbindung der Formel (I) und mindestens einer pharmakologisch akzeptablen Schutzgruppe, die unter physiologischen Bedingungen 20 abgespalten wird, z.B. einer Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl- oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Ethoxy-, Benzyloxy-, Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe.

Die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel 25 (I), ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen liegt ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

30 Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formel (I) unter Anwendung der

bekannten und akzeptablen Modi, entweder einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Solche therapeutisch nützlichen Mittel können auf einem der folgenden Wege verabreicht werden: oral, z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatinekapseln kann das therapeutisch verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, anorganischen oder organischen Arzneimittelträgersubstanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, Silicagel, Stärke oder Derivaten derselben, Talkum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen Kapseln kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett, Polyole einsetzen. Zur Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, wässrige Salzlösung, wässrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole verwenden. Für Aerosol-Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff, Edelgase und Kohlendioxid einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung,

Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und Antioxidantien enthalten.

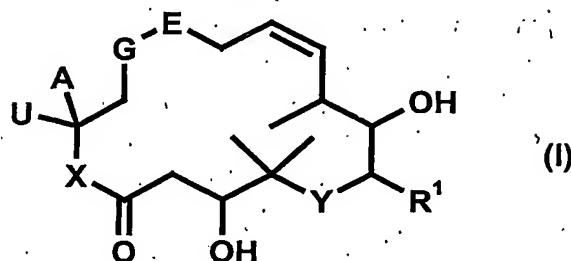
5 Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können weitere Wirkstoffe beinhalten, die gewöhnlich zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt werden.

10 Zur Behandlung von Krebserkrankungen kann die Dosis der erfindungsgemäßen biologisch aktiven Verbindung innerhalb breiter Grenzen variiert und kann auf den individuellen Bedarf eingestellt werden. Im allgemeinen ist eine Dosis von 1 µg bis 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag geeignet, wobei eine bevorzugte Dosis 10 µg bis 25 mg/kg pro Tag 15 ist. In geeigneten Fällen kann die Dosis auch unter oder über den oben angegebenen Werten liegen.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I):

5



worin

A ein C₁-C₄-Alkyl- oder ein C₁-C₄-Heteroalkylrest ist,

10

U ein gegebenenfalls substituierter Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist,

G-E aus folgenden Gruppen ausgewählt ist,



oder

wobei R² ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄ Alkylgruppe ist,

20

R¹ eine C₁-C₄-Alkyl- oder eine C₃-C₄-Cycloalkylgruppe ist,X ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NR³ ist, wobei R³ ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkyl-

25

cycloalkyl-, Heterocyclo-alkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist und

Y ein Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel CO,
5 SO oder SO₂ ist,

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat,
Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formu-
lierung derselben.

10 2. Verbindungen der Formel, (I), wobei Y eine C=O Gruppe ist.

15 3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei X ein Sauerstoffatom ist.

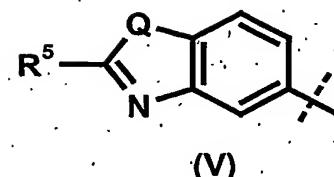
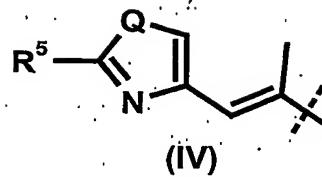
4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R¹ eine Methylgruppe ist.

20 5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei A eine Gruppe der Formel CH₃, CF₃ oder COOH ist.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R² eine Gruppe der Formel CH₃ oder CF₃ ist.

25 7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei U eine Gruppe der Formel -C(CH₃)=CHR⁴ oder -CH=CHR⁴ ist, wobei R⁴ ein gegebenenfalls substituierter Heteroaryl- oder Heteroaryalkylrest ist.

30 8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei U die allgemeine Formel (IV) oder (V) aufweist,



wobei Q ein Schwefelatomin oder ein Sauerstoffatomin ist
und R⁵ eine Gruppe der Formel CH₃, CH₂OH oder CH₂NH₂
ist.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1. bis 8 und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvanzien enthalten.

10. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1. bis 9 zur Behandlung von Krebs-
erkrankungen.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Makrocyclen der
5 allgemeinen Formel (I) sowie deren Verwendung zur
Behandlung von Krebserkrankungen.

